

15.10.2004

日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

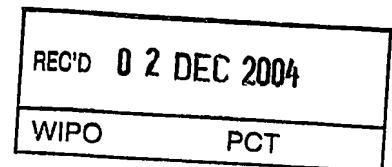
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 9月19日

出願番号
Application Number: 特願2003-328222
[ST. 10/C]: [JP2003-328222]

出願人
Applicant(s): サンスター株式会社



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 15JP0008
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A23L 1/30
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室 5-30-1 サンスター株式会社土室事
業所内
【氏名】 関元 幸代
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室 5-30-1 サンスター株式会社土室事
業所内
【氏名】 大槻 秀彦
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府高槻市上土室 5-30-1 サンスター株式会社土室事
業所内
【氏名】 武村 あかね
【特許出願人】
【識別番号】 000106324
【氏名又は名称】 サンスター株式会社
【代表者】 金田 博夫
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 026653
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲**【請求項 1】**

大豆イソフラボンアグリコン、カルシウム及びビタミンD₃を含有する歯槽骨吸収抑制用及び歯根膜喪失抑制用の内服組成物。

【請求項 2】

一日あたり大豆イソフラボンアグリコン10mg～20mg、カルシウム500mg～1000mgを摂取することを特長とする請求項1記載の内服組成物。

【請求項 3】

骨密度が低下している者、閉経後女性を対象者とする請求項1、請求項2の何れか1項に記載の内服組成物。

【請求項 4】

全粒大豆から抽出した大豆イソフラボンアグリコンで、大豆イソフラボンアグリコン中のゲニステインとダイゼインの比が1：1～1.5：1の範囲で、かつゲニステイン及びダイゼインの含有量があわせて大豆イソフラボン中の90%以上である大豆イソフラボンを配合することを特徴とする請求項1、請求項2、請求項3の何れか1項に記載の内服組成物。

【請求項 5】

請求項1、請求項2、請求項3及び請求項4の何れか1項による歯槽骨の吸収及び歯根膜の喪失を抑制する方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】歯槽骨の吸収及び歯根膜喪失を抑制する方法及びそれに用いる内服組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、骨密度が低下傾向の者、閉経後女性の歯槽骨の吸収及び歯根膜喪失を抑制する方法及びそれを達成するある特定の大豆イソフラボンを含有することを特長する内服組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

骨密度の低下の原因には、加齢によるもの、カルシウムの摂取不足など栄養・嗜好によるもの、運動不足によるもの、副腎皮質ホルモン等薬剤によるもの等が挙げられる。女性においては、閉経にともなうエストロゲン分泌低下から、急激な骨量の低下が生じやすい。ここで、骨密度が低下している者とは、1994年にWHO研究班から出された診断基準によると、骨密度が成人若年平均値の-1SD (Standard Deviations) 以下の者、1996年に日本骨代謝学会から出された診断基準によると、骨密度が若年成人平均値 (YAM) の80%以下の者である。

一方、歯周病は、特定の歯周病原菌による感染症であり、歯周病原菌として知られている細菌としては、ポリフィロモナス・ジンジバリスに代表されるグラム陰性嫌気性細菌が挙げられる。これらの細菌は、口腔内で、歯頸部の根面に付着したプラークの中で増殖し、周辺の歯肉や歯根膜、歯槽骨を含む組織領域に慢性的な炎症を惹起することにより、歯周病を発症させる。歯周病は、歯周病原菌の惹起した慢性的な炎症により、歯を支えている歯槽骨の吸収が進行する疾患であり、先進国では歯を失う最大の原因となっている。

【0003】

これまでに、閉経後女性において、骨密度の低下と歯周病の進行度には、関連性があることが明らかとなっており(黒須康成 他, 日歯保誌: 1998)、骨量の低下は歯周病のリスク因子とされている。

また、骨密度の低下が、歯周病の進行に関与していることから、これまでに骨吸収抑制剤のビスホスホネートを用いての動物実験が行われ、実験的歯周炎の歯槽骨吸収抑制に有用であることが報告されている (Reddy et al: 1995)。しかし、ビスホスホネートは副作用が強く、長期間の服用が考えられる歯周病の治療には適さない。これらのことから、安全性が高い製剤の開発が望まれていた。

又、カルシウムは、成長期の子供、妊娠期の女性などにおいて、歯槽骨の骨カルシウム濃度を維持もしくは強化するために必要な栄養成分であることが周知であり(文献「ビタミンD欠乏による歯槽骨の変化に関するX線的、光顯的および走査型電顯的研究」九州歯科学会雑誌46, 67-88, 1992年)、カルシウム補充食品類が多数提供されている。一部の特定のカルシウム塩(パントテン酸カルシウム)は、歯周病に関連する歯槽骨吸収を抑制することが知られている(特開平08-133969号公報)。このように、カルシウムおよびカルシウム塩の摂取が歯周病に対し、ある程度の予防的効果を上げることは認められている。

【0004】

一方、大豆イソフラボンは、抗菌性、天然の骨代謝改善作用を有する成分を豊富に含んでいることが知られており、骨粗鬆症予防、全身の骨強化目的のため内服の栄養補給剤として、カルシウム塩、ビタミンDとともに配合された実績をもち、米国では、商品名OsteoSoy (FreeLife社、米国)、Soylife (Schouten社、米国)として販売された実績をもつ。これらは一般的のカルシウム補給剤と同様に、内服用タブレット、カプセル、パウダー状であり、歯周病予防を目的として設計されたものではない。大豆イソフラボンの中でも特にゲニステインは歯周病原因菌に対し抗菌力を示すから、抗歯周病剤(特開平04-283518号公報)、高溶解性カルシウムを併用した歯周病予防または歯周病進行予防食品組成物(特開平11-243910号公報)として利用されている。しかし、上記の歯周病予防組成物は、大豆イソフラボンの抗菌性によ

るものであり、内服による大豆イソフラボンアグリコンが、歯槽骨吸収や歯根膜喪失を抑制したという報告はいまだ無い。

【0005】

- 【非特許文献1】黒須康成 他, 日歯保誌: 1998
- 【非特許文献2】Reddy et al: 1995
- 【非特許文献3】九州歯科学会雑誌46, 67-88, 1992年
- 【特許文献4】特開平08-133969号公報
- 【特許文献5】特開平04-283518号公報
- 【特許文献6】特開平11-243910号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、長期間服用しても安全性が高く、且つ、骨密度が低下気味の人及び閉経後女性に対し、歯槽骨の吸収や歯根膜喪失を抑制するための内服用組成物を提供することであり、またそれを用いた歯槽骨の吸収及び歯根膜喪失を抑制する方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、鋭意検討した結果、1日あたりカルシウム500mg～1000mg、特定の大豆イソフラボン10mg～20mgを摂取することにより、骨密度が低下している閉経後女性の歯槽骨の吸収抑制及び歯根膜喪失抑制効果を有することを見出し本発明を完成した。

【発明の効果】

【0008】

すなわち、本発明は、

項1 大豆イソフラボンアグリコン、カルシウム及びビタミンD₃を含有する歯槽骨吸収抑制用及びあるいは歯根膜喪失抑制用の内服用組成物。

項2 一日あたり大豆イソフラボンアグリコン10mg～20mg、カルシウム500mg～1000mgを摂取することを特長とする請求項1記載の内服用組成物。

項3 骨密度が低下している者、閉経後女性を対象者とする請求項1、請求項2の何れか1項に記載の内服用組成物。

項4 全粒大豆から抽出した大豆イソフラボンアグリコンで大豆イソフラボンアグリコン中のゲニステインとダイゼインの比が1:1～1.5:1の範囲で、かつゲニステイン及びダイゼインの含有量があわせて大豆イソフラボン中の90%以上である大豆イソフラボンを配合することを特徴とする請求項1、請求項2、請求項3の何れか1項に記載の内服用組成物。

項5 請求項1、請求項2、請求項3及び請求項4の何れか1項による歯槽骨の吸収及び歯根膜の喪失を抑制する方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

以下に、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いる大豆イソフラボンアグリコンは、マメ科 (Leguminosae) の植物であるダイズ (Glycine max Merrill) の種子 (全粒大豆) を用い、例えば、特開昭62-126186号公報に記載された公知の方法により抽出した配糖体を、精製段階で酸加熱もしくはβ-グルクロニダーゼ酵素を用いて加水分解して得られる大豆イソフラボン配糖体の加水分解物である。

大豆全粒から大豆抽出液、あるいは大豆粉碎物からイソフラボン配糖体を得、またその配糖体からアグリコンを得る方法については、特に限定されるものではないが、全粒大豆を用い、杯軸を用いると効率良くイソフラボンが得られるが、ダイジン、グリシチンが多く配合され、それを加水分解しても所望のゲニステイン、ダイゼインの配合比率にはならな

い。

本発明に用いる大豆イソフラボンアグリコンとしては、ゲニステインとダイゼインの配合比が1:1～1.5:1とゲニステインがダイゼインより多く含有されていること、大豆イソフラボン中のゲニステイン、ダイゼインの重量和が大豆イソフラボン全量の90%以上でありアグリコンの量が多いことが好ましい。

【0010】

本発明の組成物は、大豆イソフラボンアグリコンの配合量は、本発明の所望の目的を達成できる限り特に限定はされるものではないが、内服組成物全量に対してアグリコン純分として、0.001～10重量%、特に0.005～5.0重量%が好ましい。

1日摂取量としては、10～20mgとなるよう配合することが好ましい。また、大豆イソフラボンアグリコンは種々の内服製剤に用いるため、他の賦形剤を加えて粉末化したり、飲料に使用するため、乳化剤、可溶化剤を加えた製剤、サイクロデキストリンで包接させた製剤等も用いることができる。

【0011】

本発明に用いられるカルシウムとしては、天然、あるいは合成の何れであってもよい。天然カルシウムとしては、蛤殻、卵殻、珊瑚、牛骨、牛乳由来のカルシウムなどが挙げられる。合成カルシウムとしては、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、塩化カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウムが例示できる。これらカルシウムは、単独で用いてもよく、二種以上を組み合わせて使用することもできる。

【0012】

本発明の組成物における、カルシウムの配合量としては、本発明の初期の目的を達成できる限り特に限定はされるものではないが、組成物全量に対してカルシウム純分として0.01～50重量%、特に0.1～20重量%配合することが好ましい。また、1日摂取量としては500mgから1000mgが好ましい。

【0013】

本発明の組成物は、内服するあらゆる製剤に適用されるが、中でも口腔内に一時的に留める時間が長いもの、例えばトローチ、チューインガム、チュアブルタブレット、グミキャンディー、キャンディーといった剤形は口腔内で留めている間に、ゲニステインの抗菌力が働くため特に望ましい剤形であるといえる。

【0014】

中でも下記に示すトローチまたはチュアブルタブレットの形態が好ましい。すなわち、大豆イソフラボンアグリコンと場合によりカルシウムと糖アルコール及びその他賦形剤を粉体混合し（用いる粉体の粒径は250μm以下）、アルコールや水、必要に応じて、さらにポリデキストロースや還元デキストリンやマルチトールやマルトトリイトール等の2糖以上の重合還元糖を単独あるいは組合せて粉体を湿潤させ造粒して顆粒とする。最後にこの顆粒に香料や滑沢剤あるいは熱や水分に弱い有用成分などを混合し打錠する。次いで、ロータリー打錠機を用いて、直径12～20mm以下、厚み3～6mm、1錠あたり500から3000mgに打錠する。その錠剤の硬度は木屋式硬度計にて直径方向で測定するとき、5～15kg、特に7～13kgであることが最も好ましい。

【0015】

本発明の内服組成物の場合、本効果を損なわない限り、通常食品に含まれるような添加物・食品素材、例えば、pH調整剤、有機酸、糖アルコール、甘味料、香料、歯垢形成抑制素材、口臭抑制素材等を適宜配合することができる。このような添加物の素材の具体例としては、リン酸塩、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、パントテン酸、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、パラチニット、パラチノース、マルチトール、還元デンプン糖、還元インマルトオリゴ糖等の異性化糖乃至糖アルコール、ガムベース、アラビアガム、ゼラチン、セチルメチルセルロース、サッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステアリン酸マグネシウム、グラニュー糖、粉糖、水飴、微結晶セルロース、1-メントール、ビタミンD₃等のビタミンD群、ビタミンK等のビタミンK群、ビタミンP、リジン、マグ

ネシウム塩、カルシトニン、イプリフラボン等が挙げられる。これら添加剤の中でもビタミンD₃は、1日あたりの摂取量は200IUから400IUが好ましく、また用いるビタミンD₃は、結晶または、ビタミンD₃の安定化のために製剤化されたものでもよい。これらビタミンD₃を除く添加物の使用量は特に限定されず、使用の目的に応じて適宜選択することができる。

【実施例】

【0016】

次に、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。いうまでもなく、本発明はこれら実施例に限るものでなく、また特に断らない限り [%] は [重量%] を示す。

【0017】

試験方法 (1) 歯周病メインテナンス患者を用いた、骨吸収及び歯根膜喪失抑制試験

1. 対象者

被験者は、歯学部附属病院に歯周病メインテナンスのために通院中の、閉経後1年以上経過した女性歯周病患者を対象とした。被験者にはその選定にあたり、重篤な全身的基礎疾患がなく、ホルモン補充療法や骨粗鬆症の薬剤による治療、過去3ヶ月以内に外科的な歯周治療や抗生素質の投与を行っていないことを確認した。カルシウム、大豆イソフラボンを摂取するテスト群、テスト群の2倍量摂取群およびプラセボ群の3群合計47名を無作為割り付けし、試験を行った。

試験を実施するにあたり、被験者の群割り付けおよび製剤の配布は、歯学部附属病院薬剤部に依頼し、二重盲検試験を実施した。

【0018】

2. 試験製剤

試験製剤の処方

貝殻未焼成カルシウム	650mg (カルシウム分として250mg)
大豆イソフラボン	5mg (ゲニステイン:ダイゼイン=1.3:1)
ビタミンD ₃	2.5μg (100IU)
糖アルコール	残部
甘味料、香料等	140mg
合計	2000mg/錠

【0019】

3. 試験方法

被験者は、12ヶ月にわたり1日2錠もしくは4錠朝食後にタブレット状の試験製剤を摂取した。製剤配布時(以下ベースライン)、製剤摂取開始後12ヶ月目には、問診、口腔内の規格X線写真撮影、歯周組織診査を実施した。

【0020】

4. 歯周組織診査

1) 骨吸収抑制を判定する指標：Alveolar Bone Loss (以下ABL)およびAlveolar Bone Density (以下ABD)

歯槽骨の骨吸収は、両側臼歯部に対し、咬翼法にて規格X線写真撮影を行い、同一術者により歯根面に沿ってセメントエナメル境から骨頂までの距離(ABL)を測定した。写真撮影にはMTX-90(朝日レンタルレンズ工業)を用い、管電圧60kVp、管電流10mA、総濾過1.5mmAl等価とした。長さ15cm、先端の円形照射野直径が6cmの照射筒を使用した。また、撮影したフィルムを画像解析し、歯槽骨の骨密度(ABD)の変化についても解析をおこなった。

2) GCF中の生化学的マーカーの測定

GCFはペーパーポイントを用いて、第三大臼歯を除く上顎右側および下顎左側から選択された3臼歯の頬側近心部より、計6試料を採取した。臼歯部から採取できない場合は、前歯部を被検歯とした。ペーパーポイントはポケット底部まで挿入し、10秒間放置した後取り出して、マイクロチューブに入れた後、-80℃で保存して歯周病の臨床代替指標

I型コラーゲンC末端テロペプチド (cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: ICTP) の測定に供した。ICTPは、Giannobileらの方法を用いて測定を行った。なお、ICTPレベルは採取した各部位のGCF中の濃度として計算した。上記の数式において、表に示したように、Iはランプの放射光量、Xは観測面と受光面との距離、V/tは受光面の移動速度である。

【0021】

5. 統計解析

被験者の背景因子、ABDおよびABLは、全て一元配置分散分析(ANOVA)とその後の多重比較検定によって解析を行った。ICTPレベルの群内の経時変化は、ボンフェロー二修正のノンパラメトリック検定で解析を行った。検定における有意水準は、両側5%とした。なお、統計学的検討に際しては統計計算ソフトSPSS version 11.5 1J (SPSS Japan)を用いた。

【0022】

結果

1. ABDおよびABL

ABDはいずれ値検定をおこなった後、解析をおこなった。プラセボ群と比較して、テスト群、2倍テスト群では有意な増加が認められた ($p < 0.05$)。テスト群、2倍テスト群の2群間に有意差は認められなかった。また、ABLでもプラセボ群と比較し、テスト群、2倍テスト群で有意に減少が抑制された ($p < 0.05$)。ABLでもテスト群、2倍テスト群の2群間に有意差は認められなかった。

【0023】

2. ICTPレベル

歯周病の臨床代替指標のICTPレベルは、6ヶ月の測定ではプラセボ群で有意に増加したが ($p < 0.01$)、テスト群および2倍テスト群で顕著な増加は認められなかった。また、6ヶ月目でプラセボ群とテスト群の間には有意な群間差が認められた ($p < 0.01$)。

【0024】

以上の結果から、一日あたり大豆イソフラボンアグリコン10mg、カルシウムを500mg含有する内服組成物を継続摂取することにより、骨吸収抑制効果及び歯根膜喪失抑制効果を確認した。また別に、2倍量の大豆イソフラボンアグリコン、及びカルシウムを摂取させた試験を行ったが、同様の結果が得られた。

【0025】

実施例1 顆粒剤 (1日2g摂取)

成分	分量 (%)
グルコン酸カルシウム (カルシウム純度8.9%)	20.00
大豆イソフラボンアグリコン (アグリコン純度30%) (ゲニステイン:ダイゼイン=1.5:1)	5.00
油溶性甘草抽出物	1.00
キシリトール	40.00
パラチニット	残部
アスパルテーム	0.10
アラビアガム	1.00
香料	2.50
合計	100.00

【0026】

実施例2 口腔内溶解錠 (1日2g摂取)

成分	分量 (%)
----	--------

蛎殻カルシウム	30.00
(カルシウム純度39%)	
大豆イソフラボンアグリコン	1.00
(アグリコン純度70%)	
(ゲニステイン：ダイゼイン=1.3:1)	
パラチニット	残部
マルチトル	30.00
ビタミンD ₃	0.01
ポリデキストロース	5.00
蔗糖脂肪酸エステル	4.00
ココアパウダー	5.00
スクラロース	1.00
香料	2.50
合計	100.00

【0027】

実施例3 口腔内溶解錠（1日2g摂取）

成分	分量 (%)
第3リン酸カルシウム	30.00
(カルシウム純度12.9%)	
大豆イソフラボンアグリコン	1.50
(アグリコン純度33%)	
(ゲニステイン：ダイゼイン=1.3:1)	
ビタミンK	0.01
ビタミンD ₃	0.001
キシリトール	31.00
パラチニット	残部
クエン酸	0.50
アラビアガム	1.20
ステアリン酸マグネシウム	1.00
香料	3.00
合計	100.00

【0028】

実施例4 チューインガム（1日8g摂取 大豆イソフラボンは40%溶出
カルシウムは80%溶出）

成分	分量 (%)
グルコン酸カルシウム	5.00
(カルシウム純度8.9%)	
茶抽出物	0.05
大豆イソフラボンアグリコン	1.00
(アグリコン純度70%)	
(ゲニステイン：ダイゼイン=1.3:1)	
ガムベース	27.00
エリスリトール	10.00
キシリトール	38.00
還元麦芽糖水飴	残部
香料	5.00
合計	100.00

【0029】

実施例5 キャンディー（1日4g摂取）

但し、蛎殻カルシウム、キシリトール、油溶性甘草抽出物、茶ポリフェノール抽出物、及

び粉末香料は粉体の状態でキャンディーセンターに配合した。

成分	分量 (%)
蛎殻カルシウム (カルシウム純度 39%)	5.00
油溶性甘草抽出物	0.05
大豆イソフラボンアグリコン (アグリコン純度 70%) (ゲニステイン：ダイゼイン=1.3:1)	0.50
キシリトール	5.00
茶ポリフェノール抽出物	0.05
パラチニット	残部
マルチトール	10.00
アスパルテーム	0.04
クエン酸	0.50
オイル香料	0.20
粉末香料	0.30
合計	100.00

【0030】

実施例6 トローチ剤 (1日 2 g 摂取)

成分	分量 (%)
クエン酸カルシウム (カルシウム純度 7%)	10.00
第三リン酸カルシウム (カルシウム純度 12.9%)	15.00
大豆イソフラボンアグリコン (アグリコン純度 70%) (ゲニステイン：ダイゼイン=1:1)	1.00
ビタミンD ₃	0.002
パラチニット	33.00
キシリトール	残部
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.00
クエン酸	2.00
リンゴ酸	1.00
アスパルテーム	0.50
蔗糖脂肪酸エステル	4.00
香料	2.00
合計	100.00

【0031】

実施例7 ドリンク剤 (1日 100 mL 摂取)

成分	配合量
発酵乳酸 (50%水溶液)	0.97 g
グルコン酸 (50%水溶液)	3.88 g
グルコン酸カルシウム乳酸カルシウム非晶質体	5.00 g
大豆イソフラボンアグリコン-βサイクロデキストリン包接物 (アグリコン純度 3%) (ゲニステイン：ダイゼイン=1.5:1)	0.350 g
エリスリトール	7.00 g
スクラロース	0.03 g
ステビア	0.01 g

ビタミンD3 製剤 (ビタミンD₃純度 0. 2 %) 0. 003 g
精製水 残部
合計 100 ml

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 長期間服用しても安全性が高く、且つ、骨密度が低下気味の人及び閉経後女性に対し、歯槽骨の吸収や歯根膜喪失を抑制するための内服用組成物を提供することであり、またそれを用いた歯槽骨の吸収及び歯根膜喪失を抑制する方法を提供する。

【解決手段】 1日あたりカルシウム500mg～1000mg、特定の大豆イソフラボン10mg～20mgを摂取することにより、骨密度が低下している閉経後女性の歯槽骨の吸収抑制及び歯根膜喪失抑制効果を有する内服用組成物の提供であり、それを用いた歯槽骨の吸収及び歯根膜喪失を抑制する方法の提供である。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-328222
受付番号	50301553536
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 9月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 9月19日

特願 2003-328222

出願人履歴情報

識別番号 [000106324]

1. 変更年月日 1990年 8月23日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府高槻市朝日町3番1号

氏 名 サンスター株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.